

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N. 187

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Juan LARRALDE

Né à Rio-Chico (Venezuela), le 27 octobre 1905

CONCEPTIONS ACTUELLES
DE
L'INSUFFISANCE CARDIAQUE
ET SON
TRAITEMENT

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Juan LARRALDE

Né à Rio-Chico (Venezuela), le 27 octobre 1905

CONCEPTIONS ACTUELLES
DE
L'INSUFFISANCE CARDIAQUE
ET SON
TRAITEMENT

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1932

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale . .	GRÉGOIRE.
Physiologie.	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	} CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
Clinique chirurgicale.	} DELBET. CUNÉO. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	
Clinique urologique	
Clinique d'accouchements.	} COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique.	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD
Professeurs sans chaire	(MAUCLAIRE. MULON.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 N. Physiologie.
 AUBERTIN . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) . Pathologie médicale.
 BROCCQ. . . . Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 CADENAT. . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA. . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale;
 DOGNON. . . . Physique.
 DONZELOT. . Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 GARNIER. . . Pathologie expérimentale.
 GASTINEL . . Bactériologie.
 GATELLIER. . Pathologie chirurgicale.
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HAZARD . . . Pharmacologie.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUGUENIN . . Anatomie pathologique.
 HUTINEL . . . Pathologie médicale.
 JOANNON . . Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MILLOT . . . Histologie
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale.
 MOREAU . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 OBERLING . . Anatomie pathologique
 OLIVIER . . . Anatomie.
 PIÉDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES . . . Obstétrique.
 QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHET. . . . Physiologie.
 SANNIÉ . . . Chimie biologique.
 SÉZARY. . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique.
 VELTER . . . Ophtalmologie.
 VERNE. . . . Histologie.
 VIGNES . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET . . Pharmacologie.
 GUÉNIOT . . Obstétrique.
 LEQUEUX . . Obstétrique.
 LEROUX. . . Anatomie pathologique

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 RETTERER . . Histologie.
 ZIMMERN . . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI. . . Clinique médicale;
 CHIRAY. . . Clinique médicale.
 DEBRÉ. . . Clinique médicale
 DUVOIR. . . Clinique médicale.
 FIESSINGER. Clinique médicale.
 LAIGNEL-LAVASTINE. Clinique mé-
 dicale.
 BASSET . . . Clinique chirurgicale
 CHEVASSU. . Clinique chirurgicale

MM.

HEITZ-BOYER. Clinique chirurgicale.
 MATHIEU . . Clinique chirurgicale.
 MOCQUOT. . Clinique chirurgicale.
 PROUST. . . Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ . Clinique chirurgicale.
 LE LORIER . Clinique chirurgicale.
 LEVY-SOLAL. Clinique obstétricale.
 METZGER . . Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez
chaire		l'adulte pour les accidentés du travail, les
FREY		mutilés de guerre et les infirmes adultes.
CHAILLEY-BERT.		Stomatologie,
LEDoux-LEBARD.		Education physique.
WEIL-HALLÉ.		Radiologie clinique
		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Très faible témoignage de ma
gratitude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

*Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

CONCEPTIONS ACTUELLES

DE

L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

ET SON

TRAITEMENT

Avant-Propos.

La pathologie cardiaque est une des branches de la médecine qui a profité le plus de la méthode anatomo-clinique. Sans la comparaison des manifestations cliniques avec les lésions constatées à l'autopsie, il aurait été impossible de rapporter les symptômes disparates et lointains des cardiopathies à leur vraie cause. La méthode anatomo-clinique a permis aux grands créateurs de la cardiologie, à Corvisart, à Beau, à Potain, à Huchard, etc. d'édifier un des ensembles les plus étonnants et les plus précis de la médecine : les cardiopathies valvulaires. Il était naturel que la cardiologie restât fidèle à la méthode qui lui a donné pour ainsi dire naissance. Et elle y est restée, en effet, fidèle, jusqu'à ces derniers temps lorsque devant la poussée impérieuse des méthodes de physiologie et de pathologie expérimentale, elle a enfin cédé. Il est incon-

testable que l'aspect de la cardiologie a notablement changé sous l'influence de ces disciplines nouvelles. Nous pensons cependant que la base d'une grande partie de la cardiologie restera la méthode anatomo-clinique à jamais illustrée par Morgani et par Laënnec. Par contre, une partie assez importante de la pathologie cardiaque, celle qui concerne les troubles de fonctionnement du cœur, — avec ou sans lésions organiques — devra être complètement transformée par la méthode expérimentale.

Lorsque, en 1856, Beau créa le terme *asystolie*, il entendit sous ce vocable un état d'impotence cardiaque, une absence ou tout au moins une diminution de la systole. Il s'agissait là d'un sens purement clinique, sans préjuger des lésions anatomiques qui étaient à la base de cet état. Cependant, bien avant Beau, en 1818, Laënnec et de son côté Corvisart, décrivent la dilatation du ventricule droit, sans établir un rapport entre cette dilatation et ses manifestations cliniques. Ce n'est que dans la deuxième moitié du xix^e siècle que la notion de l'asystolie s'élabore sous l'influence de Louis, de Virchow, de Potain etc. Il s'agissait d'une défaillance globale du cœur s'accompagnant d'un cortège clinique bien caractérisé et ayant un substratum anatomique défini, consistant en lésions dégénératives du myocarde. On discutait si les lésions myocardiques étaient les causes de l'asystolie ou les simples expressions de l'épuisement du cœur.

Nous ne pouvons retracer ici toutes les péripéties de l'asystolie. Ce serait passer en revue l'évolution des doctrines médicales de ces cinquantes dernières années. Nous passerons en revue seulement les principales étapes de cette évolution.

En mettant les affections valvulaires à la base de la cardiologie, il semble naturel que l'insuffisance cardiaque soit considérée comme l'aboutissant d'un processus purement *mécanique*. C'est cette conception mécanique qui régit encore actuellement nos idées et, en effet, dans bien de cas elle doit être admise en principe. Nous verrons par la suite les réserves qu'il convient de formuler à cet égard.

Les classiques admettaient déjà en principe que l'insuffisance cardiaque peut être, en quelque sorte, primitive, due à l'atteinte directe du myocarde par des agents toxiques et infectieux. Mais c'est à M. Laubry et à ses élèves que revient le mérite d'avoir montré la réalité de ces faits et d'avoir jeté ainsi les bases d'une conception *musculaire* et *nerveuse* de l'insuffisance cardiaque.

Si cette dernière conception doit sa naissance à des observations cliniques, la conception *humorale* a pris, par contre, ses origines dans la physiologie et tend actuellement à envahir le terrain clinique.

Une dernière conception qui nous semble avoir la portée la plus considérable est basée sur les conditions *nutritives* du cœur. M. Clerc a étudié la nutrition globale du cœur et attribue un rôle con-

sidérable aux troubles vasculaires dans la pathogénie des insuffisances cardiaques. M. Loeper, par contre, en partant de données chimiques sur le métabolisme du cœur, montre l'importance des troubles de celui-ci dans les défaillances de cet organe. Il est incontestable que les conséquences thérapeutiques les plus considérables découlent de cette dernière conception.

Aucune des théories que nous avons énumérées ne peut prétendre à expliquer toutes les insuffisances cardiaques. Aussi, ne parlerons-nous, au cours de ce travail, que de *facteurs* mécaniques, neuro-musculaires, humoraux et métaboliques de l'insuffisance cardiaque. Ce n'est qu'après les avoir étudiés que nous tenterons de faire une sorte de synthèse sur le déterminisme des insuffisances cardiaques.

Nous ne pensons pas qu'il y ait une opposition entre ces divers facteurs. A l'état actuel de nos connaissances le *primum movens* des insuffisances cardiaques nous échappe presque toujours. Cela nous semble avoir relativement peu d'importance pratique. Le phénomène essentiel dans l'insuffisance cardiaque est la méiopragie de la fibre myocardique. En étudiant le substratum de cette méiopragie, on jette les bases rationnelles de la thérapeutique cardiaque. Il est naturel de chercher des substrata qui soient accessibles à nos procédés thérapeutiques. Or, ce sont incontestablement les modifications chimiques que nous pouvons influencer le plus facilement.

Il y a dans ce domaine une source abondante d'applications thérapeutiques qui commence seulement à être exploitée, sous l'impulsion des travaux de M. Loeper et de ses collaborateurs en France.

Facteurs mécaniques.

Bien que ce soient ces facteurs mécaniques qui jouent le rôle le plus important dans la conception classique des insuffisances cardiaques, nous n'y insisterons pas beaucoup. Il s'agit-là de faits bien connus sur lesquels ont discuté plusieurs générations de cardiologues.

A l'état normal, il y a un équilibre entre le travail exigé par la mécanique circulatoire et la puissance du cœur. A la suite de causes pathologiques variées dont le siège n'est pas le myocarde, cet équilibre est rompu. La cause pathologique peut être un rétrécissement ou une insuffisance valvulaire, une hypertension artérielle, une affection vasculaire périphérique, comme une artérite ou un anévrysme artérioso-veineux ou enfin une affection congénitale consistant en une communication intercavitaire. Dans tous ces cas-là, l'équilibre étant rompu, le cœur s'adapte pendant un temps plus ou moins long aux nouvelles conditions créées par la lésion. Ce temps est la période de compensation. A un moment donné, subitement ou progressivement,

le muscle cardiaque s'épuise et devient insuffisant à sa tâche accrue. C'est la période de *décompensation*.

La conception purement mécanique de l'insuffisance cardiaque apparaît donc claire et simple. La conduite à tenir que cette conception dicte au point de vue thérapeutique est également très simple. Pour combattre l'insuffisance cardiaque, il faut, d'une part, diminuer le travail exigé au cœur par l'organisme (purgation, diurétiques, médications déplétives, etc.), d'autre part, il faut augmenter la valeur fonctionnelle du myocarde (tonicardiaques).

Telle que nous l'avons très rapidement résumée, cette conception rend suffisamment compte des phénomènes grossiers qui se passent dans un grand nombre d'insuffisances cardiaques. Ainsi, la base de la doctrine n'a jamais été discutée et elle nous paraît intangible. La discussion s'était portée sur la participation des différentes cavités cardiaques dans l'ensemble du tableau de l'asystolie, discussion qui est loin d'être encore actuellement close et que nous nous bornerons à résumer très rapidement.

Les premiers auteurs qui ont décrit l'asystolie ont surtout constaté une augmentation de volume du ventricule droit. Tous les signes d'asystolie furent donc attribués à une diminution de valeur fonctionnelle de cette cavité déterminant un encombrement de la circulation de retour. Ainsi s'expliquèrent les œdèmes, les épanchements périphériques, la dyspnée, etc.

A cette conception s'oppose celle de Merklen, de

Vaquez, de Lian, etc., qui montrèrent que dans un grand nombre de cas c'est le ventricule gauche qui est défaillant et cette insuffisance ventriculaire gauche s'accompagne de symptômes propres : dyspnée paroxystique, œdème aigu du poumon, troubles ventriculaires du rythme, etc.

La dernière venue des insuffisances partielles est l'insuffisance auriculaire, décrite surtout par Ribierre. Elle est assez bien supportée pendant un temps relativement long et se traduit par des troubles du rythme.

Mais ce qui rend particulièrement difficile l'étude des insuffisances cardiaques mécaniques, c'est la complexité des atteintes cavitaires. Bernheim avait déjà montré que l'insuffisance ventriculaire gauche s'accompagne d'une diminution de fonctionnement du ventricule droit par refoulement de la cloison interventriculaire. Lutembacher, Laubry, Routier et Largeau, ce dernier dans sa thèse, enfin Mazzei, sont revenus sur cette question.

Il est bien entendu que ces problèmes d'insuffisances partielles ne peuvent être soulevés que dans une conception purement mécanique de l'insuffisance cardiaque. Si l'on admet que c'est la valeur fonctionnelle du myocarde qui fléchit en l'absence de tout surcroît de travail imposé par l'organisme, ce problème a beaucoup moins d'importance.

Nous sommes contraints d'avouer du reste que, malgré un intérêt théorique incontestable, la localisation de l'insuffisance cardiaque joue un rôle

minime dans la conduite thérapeutique à tenir. Ce qui importe en clinique c'est la *valeur globale du cœur* et le but de tout traitement de l'insuffisance cardiaque est de ramener cette valeur globale à un taux voisin du taux normal. Nous verrons au cours des chapitres ultérieurs que les facteurs proprement myocardiques rendent à ce point de vue là des services supérieurs à ceux que peut fournir la connaissance d'une insuffisance partielle.

II

Les facteurs myocardiques et nerveux.

Laissant de côté les facteurs mécaniques, nous abordons l'étude des insuffisances cardiaques dites primitives. Faut-il croire qu'il y a deux catégories d'insuffisances cardiaques, les unes secondaires et déterminées par des facteurs mécaniques et les autres primitives et dues à des altérations de la fibre myocardique ? Nous ne le pensons pas. Il y a, en pathologie, de nombreux cas où le facteur mécanique dû à une lésion valvulaire intervient au même titre qu'un facteur direct de myocardite inflammatoire. Il en est ainsi dans les cas étiquetés par Potain d'asystolie fébrile. Le rhumatisme cardiaque évolutif, décrit par Ribierre et par son élève Pichon, s'accompagne d'une insuffisance cardiaque rapide qui dépend avant tout d'une atteinte primitive du myocarde par le virus rhumatismal, comme le montre la présence de nodules d'Aschoff dans le muscle cardiaque. En même temps agit le facteur mécanique de la lésion valvulaire. Laubry, Huguenin, Castéran et Albot pensent que l'imprégnation du myocarde par le virus rhumatismal joue très fré-

quemment un rôle dans la décompensation. Il semble être de même dans un certain nombre de cas de syphilis vasculaire déterminant l'insuffisance cardiaque autant par le retentissement cardiaque de la lésion vasculaire que par une myocardite syphilitique. Ce que le rhumatisme a pu déterminer, d'autres virus pourraient le faire d'après M. Loeper.

On connaît les myocardites infectieuses et à ce point de vue là la typhoïde et la diphtérie ont particulièrement bien été étudiées. Nous n'insisterons pas sur ces faits qui sont connus et admis par les classiques. Il semble que la notion d'un facteur myocardique autonome gagne de plus en plus de terrain dans la pathogénie de l'insuffisance cardiaque. Vaquez et Lutembacher ont montré le rôle d'une infection surajoutée dans le déterminisme de la décompensation cardiaque.

D'un autre côté, M. Laubry et son élève Walser ont insisté sur l'existence de défaillances cardiaques en l'absence complète de toute cause mécanique et inflammatoire. C'est à propos de la question des *myocardies* que s'est posé le problème de nouveaux facteurs de l'insuffisance cardiaque. Nous verrons que les facteurs invoqués sont avant tout endocriniens et nerveux.

Ceci nous amène à étudier l'action du système nerveux extrinsèque sur l'insuffisance cardiaque. La question a été étudiée expérimentalement par Petzetakis, en 1916. Cet auteur a montré que l'excitation du pneumogastrique, du sympathique, ou

l'excitation simultanée et intense des deux nerfs, produit une fibrillation cardiaque décelée par l'électrocardiogramme. On peut arriver à ce même résultat en sectionnant la moelle à la partie inférieure de la région cervicale.

En clinique, les insuffisances cardiaques d'origine nerveuse ne sont pas individualisées. On ne peut parler de facteur nerveux que d'une façon indirecte. On sait que les troubles du système nerveux intrinsèque et extrinsèque déterminent des troubles du rythme, en atteignant le système de conduction cardiaque. Or, les arythmies, tout au moins certaines d'entre elles, ne tarderont pas à influencer sur la valeur fonctionnelle du myocarde. Nous pouvons donc dire que la force de contraction ou inotropisme du muscle cardiaque est indépendante de la conductibilité ou chronotropisme. Cependant le trouble d'une des fonctions peut retentir sur l'autre.

De l'absence de données cliniques nous ne pouvons conclure que le système nerveux est sans action sur le fonctionnement normal du cœur. Nous manquons encore de faits concernant le rôle des nerfs régulateurs et du faisceau de His sur l'inotropisme du myocarde.

On ne connaît pas d'altération du système nerveux qui détermine une défaillance cardiaque. Il serait plus exact de dire que de telles lésions nerveuses seraient incompatibles avec la vie et seraient, par conséquent, inobservables en clinique.

La question des facteurs nerveux de l'insuffisance cardiaque reste donc en suspens, alors que celle des facteurs musculaires cytologiques joue un rôle considérable et se trouve à la base de toute myocardite autonome ou parallèle à une décompensation mécanique.

III

Les facteurs humoraux.

Comme tous les organes de l'économie, le cœur est relié au reste de l'organisme par des corrélations humorales. Parmi ces corrélations humorales, nous isolerons celles qui s'établissent par les substances nutritives que transporte le sang et nous les envisagerons dans le chapitre suivant. Restent les relations *hormonales* dont on commence seulement à entrevoir l'importance. Dans une première catégorie de facteurs humoraux, il y a donc lieu d'envisager les sécrétions internes. Dans un second ordre d'idées, on a émis l'hypothèse que la régulation du travail cardiaque, fonction attribuée aux nerfs extrinsèques du cœur, pourrait se faire par la voie humorale. Nous insisterons peu sur cette question qui fait partie du vaste problème de la transmission humorale des excitations nerveuses. On peut enfin parler d'une troisième catégorie de facteurs humoraux destinés à coordonner les différents segments du muscle cardiaque.

Bien que nous les connaissions encore peu, ce sont les *facteurs endocriniens* qui nous paraissent

les plus importants de toutes les conditions humo-
rales.

En quoi peut consister l'action des glandes endocrines sur le fonctionnement du cœur ? On sait que l'équilibre circulatoire est maintenu par le jeu d'un appareil régulateur qui est en grande partie humoral. Cet appareil régulateur humoral comprend surtout les *capsules surrénales* et plus accessoirement l'hypophyse, le pancréas et les glandes génitales. Il ne semble pas actuellement que la régulation humorale s'exerce sur le cœur. Selon toute vraisemblance, elle règle la circulation par la variation de calibre des vaisseaux périphériques. Cette catégorie d'actions endocriniennes n'agit sur le cœur que d'une façon indirecte, à travers la circulation périphérique. Josué a cependant décrit une asystolie d'origine capsulaire par hypotonie du myocarde. Nous manquons encore de données suffisantes pour généraliser cette conception.

Nous ne connaissons qu'une glande à sécrétion interne qui ait une action directe sur le cœur, c'est le *corps thyroïde*. Cette action directe influence surtout le rythme cardiaque et c'est par l'intermédiaire des troubles du rythme que l'insuffisance cardiaque peut s'installer, comme il est souvent le cas dans la maladie de Basedow.

Nous voyons donc que malgré l'importance que l'on puisse attribuer *à priori* aux influences endocriniennes sur l'insuffisance cardiaque, ces influences ont été assez peu démontrées.

En ce qui concerne le *mécanisme humoral de la régulation du travail cardiaque*, nous n'y insistons pas. On sait que Loewi, puis Brinkman et Van de Velde, enfin Zwaardemaker ont démontré par des perfusions que l'excitation vagale met en liberté dans le cœur des substances qui reproduisent chez un autre animal les effets de l'excitation du pneumogastrique, sans que ce nerf soit réellement excité. On a discuté de la nature de la substance ainsi mise en liberté et on a émis diverses hypothèses : antagonisme du potassium et du calcium dans la régulation du cœur ou action de la choline. Ces faits sont encore loin d'être admis par tous les auteurs et notamment H. Frédéricq en a fait une critique très serrée.

Nous ne voyons du reste pas encore comment cette théorie pourrait s'appliquer à la pathogénie des insuffisances cardiaques.

Il n'en serait pas de même des faits mis en évidence par Demoor et ses élèves. Ces auteurs ont montré que le nœud sinusal peut jouer le rôle d'une véritable glande à sécrétion interne. En faisant battre un fragment de ventricule ou d'oreillette dans un liquide physiologique on n'obtient que des pulsations désordonnées. Or, en ajoutant au liquide un extrait de nœud de Keith et Flack ou de nœud de Tawara, les battements se régularisent. Voilà comment Demoor formule sa conception : « il est permis, croyons-nous, de formuler que le travail physiologique du cœur est la conséquence de la

transformation des ripostes myocardiques primaires par les *substances actives* nodales qui diffusent à travers l'ensemble de l'organe. »

Laubry, Walser et Deglaude ont obtenu un renforcement des systôles d'un cœur de lapin entier en ajoutant au liquide de perfusion de l'extrait nodal. A notre connaissance aucune expérience thérapeutique n'a été tentée par ces hormones cardiaques.

Les travaux de Demoor et de Haberlandt étaient fortement critiqués. En France, P. Gley nie la spécificité des substances actives. D'autres substances comme l'extrait de muscle squelettique, le baryum, des acides aminés et des extraits d'organes de toute sorte : poumon, foie, rate, etc., agiraient dans le même sens.

La question de la régulation hormonale intracardiaque comme celle des substances vagales, reste donc en suspens et on ne peut songer à en faire des applications pratiques en ce moment.

Tout ce que nous pouvons retenir actuellement des facteurs humoraux, ce sont les facteurs endocriniens, avant tout le surrénal et le thyroïdien.

IV

Les facteurs nutritifs.

Tous les facteurs que nous avons étudiés jusqu'ici sont, ou bien connus et décrits par tous les auteurs classiques, ou alors d'une importance encore insuffisamment démontrée. Il en est tout autrement des facteurs nutritifs dont nous abordons l'étude. Il s'agit-là de facteurs dont l'importance nous apparaît considérable et sur lesquels on n'a pas, à notre avis, encore suffisamment insisté. L'idée essentielle sur laquelle sont basées toutes les applications a été exprimée de la façon suivante par MM. Loeper et Lemaire : le cœur des cardiaques, disent ces auteurs, « doit être nourri avec une certaine élection car *sa défaillance et son insuffisance sont souvent d'ordre chimique* ».

La question des facteurs nutritifs peut être envisagée de deux façons : tout d'abord le rôle de certains troubles métaboliques généraux ou locaux dans la production de l'insuffisance cardiaque, ensuite l'importance de ces troubles métaboliques dans les insuffisances cardiaques de causes diverses. Autrement dit, les troubles nutritifs peuvent être

soit la cause soit le symptôme simplement de la défaillance myocardique. L'importance de cette distinction est considérable au point de vue théorique, mais au point de vue pratique, notamment du point de vue de la thérapeutique, cette distinction importe peu. Nous y reviendrons encore par la suite.

L'action des *troubles généraux de la nutrition* sur l'insuffisance cardiaque a été très peu étudiée. On a signalé récemment l'insuffisance cardiaque d'origine goutteuse (Doumer). Des auteurs américains (Gibb et Logan) ont étudié les altérations du myocarde dans le diabète. Bien plus importantes sont les recherches concernant le métabolisme de base dans l'insuffisance cardiaque. J. Diaz, Monterde et Mansera ont trouvé une augmentation du métabolisme basal parallèle au degré de l'insuffisance cardiaque. D'un autre côté on a mis en évidence une certaine acidose au cours des défaillances du cœur (Jervell). Selon un grand nombre d'auteurs ces manifestations générales ne sont que la conséquence d'un trouble local du métabolisme cardiaque qui consiste en un excès de production d'acide lactique. L'acide lactique pour être brûlé nécessite une grande quantité d'oxygène, ce qui détermine l'augmentation du métabolisme basal. D'autre part, sa mise en circulation provoque une diminution de la réserve alcaline.

Les troubles généraux du métabolisme nous apparaissent donc d'une part comme des causes tout à

fait accidentelles d'insuffisance cardiaque ou bien comme les conséquences d'un trouble métabolique local du cœur.

Avant d'aborder l'étude de ces troubles métaboliques locaux, nous envisagerons une catégorie de facteurs, se rattachant bien aux facteurs nutritifs, mais différents des autres facteurs de cette sorte, d'une manière notable. Nous voulons parler des troubles de la circulation cardiaque ; de l'ischémie en tant que cause d'insuffisance cardiaque. Les infarctus du myocarde sont connus depuis la thèse de R. Marie, en 1898. Le problème de ces infarctus a subi un renouveau d'intérêt à la suite des travaux concernant l'angor aigu coronarien fébrile par Lian et Blondel. Nous laisserons de côté toutes les manifestations de l'infarctus du myocarde qui n'entre pas dans le cadre de l'insuffisance cardiaque. Ce sont surtout les travaux de M. Clerc et de ses élèves qui ont montré que l'insuffisance cardiaque pouvait être due à des troubles de l'irrigation cardiaque. Clerc, Bascourret et R. Lévy ont montré, par des arguments anatomo-pathologiques et électrocardiographiques, que dans un grand nombre de cas l'oblitération coronarienne était la cause du fléchissement du myocarde. Nous ne pouvons insister ici sur les détails de ces recherches, nous nous contentons de les mentionner.

Les acquisitions modernes les plus importantes concernant la pathogénie de l'insuffisance cardiaque concernent les *troubles nutritifs locaux* du cœur.

C'est un exemple éclatant de la manière dont l'introduction de la méthode expérimentale est capable de transformer certains aspects de la cardiologie. Il y a lieu d'exposer trois ordres de faits au sujet de ces troubles nutritifs : des faits chimiques, des faits expérimentaux et enfin des faits thérapeutiques. Dans ce chapitre nous n'exposerons que les faits chimiques et expérimentaux, réservant le côté thérapeutique de la question pour notre dernier chapitre.

En ce qui concerne la *compositoin chimique* du cœur, MM. Loeper et Lemaire ont donné le tableau suivant :

Albumines.....	15 à 20 p. 1000
NaCl.....	1 pour 1000
P.....	10 pour 1000
Ca.....	0,35 pour 1000
Mg.....	0,44 pour 1000
Fe.....	0,03 pour 1000
F.....	0,0084 p. 1000
I.....	0,0005 p. 1000
S (en glutathion).....	0,12 pour 100
Glycogène.....	1 à 3 pour 100

On ne connaît pas encore le rôle de toutes les substances qui figurent dans ce tableau, et d'autre part il en existe dont le rôle paraît considérable et dont nous ne connaissons pas encore le taux exact. Il y a lieu d'étudier successivement les éléments minéraux, les sucres et les lipoides.

Parmi les éléments minéraux, on insiste sur le *calcium*. MM. Loeper, de Sèze et Lesure ont trouvé

des variations régionales du calcium cardiaque. Ils ont trouvé 0,16 pour 1000 de substance sèche dans les oreillettes, 0,14 dans le faisceau unitif et seulement 0,12 dans la paroi ventriculaire. Nous ne connaissons pas encore la signification de ces variations. Nous savons que le calcium est indispensable au bon fonctionnement du cœur et qu'il possède une action sympathicotrope.

MM. Loeper, Lesure et de Sèze ont insisté sur la teneur du cœur en *soufre*. Ces auteurs ont mis en évidence une quantité considérable de cet élément dans le cœur et ils ont également démontré que la presque totalité de ce soufre s'y trouve à l'état de soufre neutre, c'est-à-dire vraisemblablement sous forme de glutathion. Nous ne pouvons insister sur le rôle fonctionnel primordial que l'on attribue actuellement au glutathion.

Un très grand nombre de travaux concernent les *hydrates de carbone* du cœur. Nous insisterons surtout sur ces substances car leur application thérapeutique semble être particulièrement féconde.

Le premier auteur qui semble avoir attiré l'attention sur l'action du sucre sur le cœur est J. Müller, en 1903. Cet auteur a démontré par des expériences de perfusion, la consommation élevée de glucose par le cœur. Knowlton et Starling ont donné la démonstration de ce fait d'une manière plus physiologique, en perfusant le cœur par du sang rendu incoagulable. Clarke a montré le rôle du pancréas et de sa substance active, l'insuline dans la consommation

du sucre par le cœur. Klewitz et Kirchheim ont démontré d'une façon nette que l'administration simultanée de sucre et de glycogène détermine une augmentation de la force contractile du cœur et peut faire cesser l'alternance du pouls auparavant expérimentalement provoquée. I. Page et Edwards ont insisté sur l'importance de la dose d'insuline et sur ce fait que ce n'étaient que les petites doses qui agissaient favorablement, les fortes doses, au contraire, provoquant une diminution de force du myocarde.

Les travaux de M. Loeper, poursuivis depuis une trentaine d'années sur le glycogène, ont fait avancer le problème d'une façon notable. Meillère et Loeper ont montré, dès 1901, que le cœur était riche en glycogène. Des travaux plus récents, poursuivis en collaboration avec Lemaire, Mougeot, de Sèze, Degos, etc., ont montré le rôle primordial du glycogène dans le fonctionnement cardiaque. La consommation de glycogène est directement proportionnelle au travail du cœur. Le cœur abandonne son glycogène au fur et à mesure de son travail et son épuisement coïncide avec le moment où le cœur se vide de son glycogène. Lorsqu'on additionne du sucre au liquide de perfusion on voit le glycogène se reconstituer et le cœur récupère son activité. Nous n'insistons pas sur la répartition du glycogène dans le muscle cardiaque ; MM. Loeper et Lemaire ont montré que le faisceau de His joue le rôle d'un véritable réservoir de glycogène qui cède

ce corps au reste du myocarde au fur et à mesure de ses besoins.

A la lumière des faits nouveaux qui ont permis d'édifier une théorie de la contraction musculaire, l'importance du glycogène s'explique aisément. La contraction de tout muscle, par conséquent celle du cœur, est la conséquence d'une réaction chimique fort complexe au cours de laquelle le glycogène se trouve brûlé jusqu'à l'état d'acide lactique. Dans un muscle normal, une partie de l'acide lactique se reconstitue en glycogène. Il est probable que dans un myocarde insuffisant, cette reconstitution est défectueuse. La conséquence logique en est la nécessité de fournir un surcroît d'hydrates de carbone à un tel organe. Tel est également l'explication de l'activité de l'insuline. On sait que cette hormone possède probablement une double action : formation du glycogène aux dépens du glucose et utilisation meilleure du glucose.

Toutes ces données montrent d'une façon évidente que le cœur des cardiaques a un besoin considérable de sucre, soit parce qu'il doit fournir un travail exagéré, soit parce que la fixation et l'utilisation du glycogène y est défectueuse. Nous verrons ultérieurement toutes les ressources que la thérapeutique tonicardiaque peut tirer de ces faits.

Les travaux de Clarke, de Laurow et Voronzow, de Loeper, Tonnet et Mlle Lebert ont montré l'importance des *lipoides* dans la nutrition du cœur. Ces derniers auteurs ont montré que les lipoides étaient

beaucoup plus abondants dans le faisceau de His que dans le reste du myocarde. La différence est surtout considérable pour la cholestérine, alors que les lipoïdes phosphorés semblent être un peu plus abondants dans le muscle cardiaque. Au point de vue expérimental, on a montré que les lipoïdes ranimaient le cœur lorsqu'on les ajoutait au liquide de perfusion (Clarke). Ces mêmes corps sont capables de faire rebattre le cœur intoxiqué par l'alcool, les aldéhydes, le chloroforme, la muscarine, etc. Nous verrons plus loin les applications thérapeutiques qu'ont trouvé ces faits.

Voilà les principales données qui nous ont semblé avoir un certain intérêt dans la nutrition du cœur. Il n'est pas douteux que ces quelques faits ne sont que le commencement d'un grand mouvement qui se dessine de plus en plus en thérapeutique. La médication rationnelle consiste à donner à l'organe malade les substances dont elle a besoin et dont la carence est, dans une certaine mesure, responsable de la maladie.

Il se pose évidemment la question que nous avons esquissée au début de ce chapitre, à savoir si les troubles métaboliques jouaient bien le rôle de *primum movens* dans l'insuffisance cardiaque. Dans le chapitre suivant, nous allons tenter d'assigner une place à chacun des facteurs que nous venons d'étudier.

Vue d'ensemble du rôle des divers facteurs.

Après une étude, en quelque sorte, analytique des différents facteurs qui peuvent influencer la production d'une défaillance cardiaque, il convient de faire la synthèse de ces facteurs et de formuler une conception de l'insuffisance cardiaque. — En réalité, la question est infiniment trop complexe pour que nous puissions en tenter la synthèse dans les cadres de ce modeste travail. Tout ce que nous pouvons faire, c'est d'essayer de montrer les différents cas dans lesquels un des facteurs devient prépondérant.

Nous ne distinguerons pas, suivant les classiques, des insuffisances secondaires et des insuffisances primitives. Nous pensons qu'il est légitime d'établir une première grande division en insuffisances simples et insuffisances complexes. Les *insuffisances simples* semblent être déterminées par une seule cause qui est une altération myocardique par lésion inflammatoire, par intoxication de la fibre myocardique, par ischémie d'un ou de plusieurs territoires du muscle cardiaque ou plus rarement par un épuì-

sement mécanique. Cette division comprend donc les myocardites infectieuses sans lésions valvulaires ou périphériques (type typhoïde), les collapsus toxiques endogènes ou exogènes (diabète, chloroforme, diphthérie, etc.), les asystolies progressives par accroissement du travail cardiaque sans atteinte du myocarde, et enfin les asystolies rapides par infarctus.

A ce groupe des insuffisances simples s'oppose celui infiniment plus important des *insuffisances complexes*. Dans ces insuffisances complexes, il y a au moins deux facteurs qui interviennent, mais souvent il y en a plusieurs. Ainsi, il nous semble que les asystolies mécaniques pures sont très rares. Le rhumatisme articulaire aigu, par exemple, touche presque toujours en même temps que l'endocarde, le myocarde. De cette sorte, les lésions myocardiques ont leur part dans la défaillance du cœur. Il en semble être de même de la syphilis.

Le rôle des facteurs nerveux et des facteurs endocriniens nous apparaît actuellement comme peu important. Ces facteurs se partagent entre eux le groupe encore mal connu des myocardies, des hypodynamies fonctionnelles du myocarde, etc.

On se demandera où est la place, dans cette conception, des troubles nutritifs que nous avons étudiés en détail. En réalité, nous ne pensons pas que ces troubles puissent jouer le rôle d'une véritable cause déterminante. Il est peut-être des cas où le cœur perd la propriété de fixer le glycogène, ce qui amènera rapidement son épuisement. Ces cas ne sont

pas encore connus en clinique. Nous pensons que les troubles métaboliques cardiaques ne sont pas de véritables facteurs pathogéniques, mais des manifestations d'un épuisement de la fibre myocardique. Cela n'enlève rien de leur importance. Bien au contraire, cela leur donne un caractère de généralité qui leur permet d'avoir une utilité thérapeutique dans les cas les plus variés de l'insuffisance cardiaque.

VI

Conséquences thérapeutiques.

L'utilité de l'étude pathogénique en médecine est de connaître les causes intimes des maladies afin de leur opposer la thérapeutique la plus rationnelle possible. Nous allons examiner rapidement quelles sont les notions thérapeutiques nouvelles qui se dégagent de l'étude des facteurs pathogéniques.

La notion de la prépondérance des facteurs mécaniques est à la base de la *médication déplétive*, la méthode la plus ancienne de la cardiologie. Nous n'y insistons pas, les facteurs pathogéniques n'ont apporté rien de nouveau à ce procédé.

Nous insisterons peu sur la thérapeutique *étiologique* de l'insuffisance cardiaque. La plupart des affections valvulaires et artérielles étant d'origine infectieuse, on a essayé de faire disparaître l'insuffisance cardiaque en agissant sur l'obstacle périphérique à l'aide des médications spécifiques : salicylate de soude, mercure, bismuth, etc. Les résultats, en présence d'une lésion cardiaque constituées, sont généralement peu importants. Cette médication pourrait bien s'adresser aussi aux lésions myocar-

diques de la même origine et, depuis que cette notion se répand dans le public médical, les résultats obtenus par les médications spécifiques sont attribués à l'action sur le myocarde.

On commence, en effet, à s'apercevoir que la médication la plus rationnelle de l'insuffisance cardiaque doit s'adresser au myocarde. Nous possédons actuellement toute une gamme de médicaments tonocardiaques qui constituent un terrain privilégié en thérapeutique.

Nous laissons complètement de côté les glucosides tonocardiaques. Il s'agit là de médicaments éprouvés, à action sûre, à posologie assez bien fixée, sur lesquels il y a peu de choses à dire. Le point le plus intéressant serait de préciser leur mode d'action sur le cœur. En 1931, Kraye, de Berlin, étudie le mécanisme d'action de la digitaline. Ce mécanisme est complexe, mais consiste essentiellement en une augmentation de l'action inotrope. D'après l'auteur allemand, le mécanisme intime de cette action pourrait bien être une mobilisation du calcium. Cette action inotrope positive est encore plus marquée avec les dérivés du strophantus et avec le chlorure de baryum qui est le dernier venu des médicaments tonocardiaques.

Cette action des tonocardiaques par modification du métabolisme du myocarde a été envisagée par MM. Loeper, Mougeot, Degos et de Sèze. Ces auteurs distinguent des médicaments d'épargne qui conservent le glycogène : l'acétylcholine, quini-

dine. D'un autre côté, il y a les médicaments de consommation dont l'adrénaline. Quant à la digitaline et à l'ouabaïne, leur action varie avec la dose.

A la suite des considérations sur le glycogène cardiaque, il était naturel de se demander si, en fournissant au myocarde des hydrates de carbone et de l'insuline pour les fixer, on n'améliorait pas le fonctionnement cardiaque. Les résultats thérapeutiques obtenus par cette méthode furent surprenants. Les travaux de Budingen, de Savyers, de Loeper et Lemaire, de Bickel, de Kisthinios et Gomez, de Halbron etc., montrent que cette méthode permet d'améliorer des asystolies irréductibles par le traitement tonicardiaque habituel.

Pratiquement, on donne de 100 à 150 gr. de sirop de glucose et on injecte des doses d'insuline variant de 4 à 30 unités cliniques par jour. Kisthinios et Gomez sont partisans des petites doses ; Bickel par contre préconise des doses allant de 10 à 30 unités.

Il semble que l'association de la médication tonicardiaque par la digitaline et le complexe glucose-insuline donnent de très bons résultats.

L'administration de lipoides est moins avancée que celle du sucre. Loeper et ses élèves ont préconisé un régime riche en substances grasses, mais ce sont Boller et Kutschera-Aichbergen qui ont administré par la voie buccale et par injections de la lécithine et un complexe de phosphatides. Il s'agi-

rait selon les auteurs d'un adjuvant précieux de la médication tonicardiaque.

Tels sont les faits pratiques qui se dégagent de l'étude des nouveaux facteurs de l'insuffisance cardiaque. Nous pensons que ce n'est qu'un début, et que désormais l'évolution de la thérapeutique cardiologique sera basée sur le grand principe de la thérapeutique moderne qui est de corriger les troubles de métabolisme des organes malades.

Conclusions.

1° En dehors des facteurs mécaniques, décrits par les auteurs classiques, il y a lieu de tenir compte d'un certain nombre d'autres facteurs pathogéniques dans l'insuffisance cardiaque. Parmi ces facteurs nous avons envisagé l'état du myocarde, l'action nerveuse, l'action endocrinienne et surtout les facteurs nutritifs ;

2° Il est rare qu'un seul de ces facteurs détermine l'insuffisance cardiaque clinique. Le plus souvent il y a une intrication des facteurs mécaniques et inflammatoires myocardiques ;

3° Le rôle des influences nerveuses et humorales n'est pas encore démontré ; elles pourraient intervenir dans les myocardies et dans les insuffisances fonctionnelles du myocarde ;

4° Nous avons particulièrement insisté sur les facteurs nutritifs. Ils ne représentent vraisemblablement pas une véritable cause pathogène, mais ils constituent le substratum chimique de l'insuffisance du myocarde ;

5° L'importance de ces facteurs est surtout considérable au point de vue thérapeutique. Les hydrates de carbone, sous forme de glycogène, représentent des substances traduisant directement la valeur fonctionnelle du myocarde. En fournissant au cœur du sucre d'une part, et de l'insuline d'autre part, on assure la fixation de glycogène sur le muscle cardiaque, fixation qui équivaut à une récupération fonctionnelle. Les résultats thérapeutiques ont montré que cette méthode rend les plus grands services dans l'insuffisance cardiaque.

Vu : le Président de la thèse,
LOEPER.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY

Bibliographie.

(Nous n'avons consulté que les travaux modernes ayant contribué à la révision des notions classiques de l'insuffisance cardiaque).

- Bernheim.* — De l'asystolie veineuse dans l'hypertrophie du cœur gauche par sténose concomitante du ventricule droit (Revue de Méd., 1910, p. 785).
- Bickel.* — L'insuline dans le traitement des affections cardio-vasculaires (XXI^e Congrès de Médecine, Liège, 1930).
- Boller et Kutschera-Aichbergen.* — Deutsch. Archiv. f. klin. Méd., mai 1930.
- Boucomont.* — L'infarctus du myocarde. Th. Paris, 1929.
- Clarke.* — Journ. of Physiol., 1903, XLVII, 90.
- Clerc, Bascourret et Lévy (R.).* — Valeur de l'électro-cardiographie pour le diagnostic et le pronostic de l'insuffisance ventriculaire chronique (Ann. de Méd., mars 1927).
- Diaz (J.), Monterde et Mansera.* — Comm. au XIX^e Congrès de méd., Montpellier, 1930.
- Demoor.* — Les réglages humoraux dans le cœur (Presse Méd., 27 juillet 1929).
- Doumer.* — Angine de poitrine et insuffisance cardiaque goutteuse (Paris Méd., 6 juillet 1929).
- Gley (P.).* — Ce qu'il faut penser des hormones cardiaques (Progrès Méd., 19 avril 1930).
- Haberlandt.* — Das Herzhormon der Herzbewegung. Berlin et Wien, 1927.

- Halbron.* — Le traitement des affections cardiaques par le glucose et l'insuline (Revue crit. de Pathologie et de Thér., 1931, p. 69).
- Jervell.* — *Norske Mag. f. Laegevidensk*, déc. 1929.
- Kisthinos et Gomez.* — Action thérapeutique du sucre dans l'insuffisance cardiaque (*Presse Méd.*, 8 oct. 1930).
- Klewitz et Kirchheim.* — *Klin. Wochenschrift*, 1922, n° 1.
- Knowlton et Starling.* — *Journal of Physiol.*, 1912, t. V, n° 45.
- Krayer.* — Rapport au IV^e Congrès allemand de l'étude de l'appareil circulatoire (*Comptes rendus*, Dresde, 1931).
- Laubry.* — Maladies du cœur et des vaisseaux (in *Nouveau traité de path. int.*, t. III, Paris, Doin, 1931).
- Laubry, Huguenin, Gastéran et Albot.* — *Soc. anat. de Paris*, 8 mai 1930.
- Laubry et Walser.* — Sur un cas d'insuffisance cardiaque primitive. Les myocardies (*Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1925, p. 409).
- Les grands facteurs de l'insuffisance cardiaque (*Journ. Méd. fr.*, avril 1926).
- Laubry, Walser et Deglaude.* — *Soc. Biol.*, 11 février 1928.
- Laurow et Voronzow.* — *Arch. internation. de Pharm.*, 1912, t. XX, p. 398.
- Lian.* — Les insuffisances cardiaques (in *Traité de pathologie médicale de Sergent*, Paris, Maloine, 1922).
- Loeper et Lemaire.* — Le régime des cardiaques et la nutrition du cœur (*Presse Méd.*, 15 février 1930).
- Les réserves glycogéniques du cœur (*Soc. Biol.*, 25 janvier 1930).
- Loeper, Lemaire et Degos.* — L'insuline dans la nutrition du cœur des cardiaques (*Presse Méd.*, 8 oct. 1930).
- Loeper, Lemaire et Mougeot.* — Le rôle du glycogène dans l'activité du cœur d'escargot (*Progrès Méd.*, 19 avril 1930).

- Loeper, Mougeot, Degos, Sèze (de).* — Glycogène du cœur et médicaments cardiaques (Progrès Méd., 24 mai 1930).
- Loeper, Lesure et Sèze (de).* — Variations régionales du soufre du cœur (Progrès Méd., 8 février 1930).
- Loeper, Tonnet et Lebert.* — Variations régionales des lipoïdes cardiaques (Soc. Biol., 1^{er} février 1930).
- Lutembacher.* — Conceptions de l'insuffisance cardiaque (Bull. Méd., 20 juin 1931).
- Mazzei.* — Les asystolies par sténose ventriculaire droite (Revue de Méd., 1931, n° 7).
- Meillère et Loeper.* — Dosage du glycogène dans quelques organes (Soc. Biol., 9 février 1901).
- Muller (J.).* — Zeitschr. f. d. Phys., 1903.
- Petzetakis.* — De la fibrillation cardiaque d'origine nerveuse. Paris, 1916.
- Zwaardemaker.* — Pfluger's Archiv. déc. 1927 et mars 1928.

